

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiklon Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita filmdragerade, runda tabletter, 7 mm i diameter märkta "ZO5" på ena sidan och "G" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär hos vuxna. Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig begynnelsesdos är 5 mg zopiklon. Tas omedelbart före sänggåendet. Patienter som ej svarar på denna dos bör använda 7,5 mg. Lägsta möjliga dos ska användas vid behandling av äldre patienter.

Behandlingen bör vara så kort som möjligt och ej överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsfasen. Förlängning av behandlingstiden ska endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

Äldre

Behandlingen av äldre patienter bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Trots att man inte sett någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med njurinsufficiens rekommenderas en initial dos på 3,75 mg till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Behandlingen bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg.

Kronisk andningsinsufficiens

Behandlingen bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg.

Pediatrik population

Zopiklon Mylan ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Säkerheten och effekten av zopiklon hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt

För oral användning.

Ska tas omedelbart före sänggåendet. Tabletter bör ej intagas i liggande ställning på grund av att absorptionen då kan fördröjas.

4.3 Kontraindikationer

Zopiklon är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens.
- Sömnapné syndrom.
- Myastenia gravis.
- Andningssvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta. Särskild försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion, andningsinsufficiens samt vid behandling av äldre eller patienter med nedsatt allmäntillstånd. Zopiklon bör även användas med försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen. Detta gäller även vid samtidig behandling med andra psykofarmaka. Samtidig alkoholkonsumtion bör undvikas.

Beroende

Användning av sedativa/hypnotiska medel, såsom zopiklon, kan leda till ett fysiskt eller psykiskt beroende eller missbruk av detta medel. Risken för beroende eller missbruk ökar med dosen och behandlingstidens längd. Risken för beroende eller missbruk är också större för patienter med alkohol eller drogmissbruk i anamnesen samt om zopiklon kombineras med alkohol eller andra psykofarmaka. När ett fysiskt beroende har utvecklats kommer en abrupt utsättning av zopiklon att leda till utsättningssymtom. Dessa kan visa sig som huvudvärk, hjärtklappning, muskelsmärta, extrem ångest, tremor, svettningar, agitation, spänningstillstånd, rastlöshet, förvirring, mardrömmar och irritabilitet. I svåra fall kan följande symptom uppträda: störd verklighetsuppfattning, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk beröring, takykardi, delirium, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Reboundfenomen i form av sömnlöshet

Ett övergående syndrom där de symtom som ledde till att behandlingen med sedativa/hypnotiska medel inleddes återkommer i en svårare form kan inträffa vid utsättandet. Risken för att dessa symtom uppkommer är större vid en abrupt utsättning, särskilt efter längre tids behandling med sömnmedel. Patienten bör informeras om detta och att gradvis minska dosen (se avsnitt 4.8). Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermitterande för att minska risken för utsättningsproblem.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan uppkomma, särskilt om sömnen blir avbruten eller om sänggåendet fördröjs efter intag av zopiklon.

För att minska risken för anterograd amnesi, bör patienten:

- ta tabletten vid sänggåendet

- försäkra sig om att kunna ha en hel natts sömn (7-8 timmar).

Tolerans

Effekten av zopiklon kan minska efter upprepad användning.

Somnambulism och liknande beteenden

Sömngång och liknande beteenden såsom att köra bil, laga och äta mat och ringa telefonsamtal i sömnen, utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats för patienter som tagit zopiklon och inte varit tillräckligt vakna. Användning av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon verkar öka risken för sådant beteende, liksom doser av zopiklon som överstiger den maximala rekommenderade dosen. Avslutande av behandlingen bör starkt övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Zopiklon Mylan och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Zopiklon Mylan med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Zopiklon Mylan samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner

Se avsnitt 4.8. Risk för tillvänjning föreligger, vilket bör beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Det är känt att reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, avvikande beteende och andra beteendeeffekter kan inträffa vid användning av zopiklon. Om detta inträffar bör läkemedlet sättas ut. Dessa reaktioner är mer benägna att uppträda hos äldre.

Särskilda patientgrupper

Zopiklon rekommenderas inte som primär behandling vid psykotisk sjukdom.

Zopiklon bör inte användas ensamt för att behandla depression eller ångest i samband med depression, eftersom det kan dölja dessa symtom (självmord kan utlösas hos dessa patienter).

Äldre

Äldre bör ges en reducerad dos.

Kronisk andningsinsufficiens

En reducerad dos rekommenderas för patienter med kronisk andningsinsufficiens pga risken för andningsdepression.

Nedsatt njurfunktion

En reducerad dos rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

En reducerad dos rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Zopiklon är inte indicerat för att behandla patienter med svår leverinsufficiens (risk för encefalopati) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Säkerhet och effekt av zopiklon hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Zopiklon Mylan innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rekommenderas inte:

Samtidig alkoholkonsumtion rekommenderas inte. Den sedativa effekten av zopiklon kan förstärkas när läkemedlet kombineras med alkohol. Detta inverkar på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Beakta:

Kombination med andra CNS depressiva medel, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa preparat, antidepressiva läkemedel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer ska bara användas efter noggrant övervägande eftersom den suppressiva effekten av zopiklon på det centrala nervsystemet kan öka i kombination med dessa medel.

Opioider:

Samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Zopiklon Mylan, med opioider ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Hos friska försökspersoner som förbehandlats med erytromycin har högre plasmakoncentration och en mer uttalad hypnotisk effekt av zopiklon jämfört med kontroller observerats. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin vilket sannolikt beror på att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Eftersom zopiklon metaboliseras via CYP3A4 kan plasmanivåerna och följaktligen aktiviteten av zopiklon öka om det ges samtidigt med läkemedel som inhiberar CYP3A4. Exempel på sådana är makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, claritromycin); azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol); HIV proteashämmare, speciellt vid samtidig användning med ritonavir eller kobicistat; samt grapefruktjuice. Vid samtidig administrering av itraconazol (som hämmar CYP3A4-medierad metabolism) ökar den biologiska tillgängligheten av zopiklon med 70 %. Dosreduktion bör övervägas om zopiklon ges samtidigt med CYP3A4-hämmare.

Plasmanivåerna och följaktligen aktiviteten av zopiklon kan minska vid kombinationsbehandling med andra läkemedel som inducerar CYP3A4, såsom fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). En dosökning av zopiklon kan då behövas.

Rifampicin inducerar kraftigt metabolismen av zopiklon, sannolikt via CYP3A4. Zopiklons plasmakoncentration minskar med cirka 80 % och dess effekt vid psykomotoriska tester reduceras signifikant. En ökad dos av zopiklon kan behövas under dessa omständigheter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av zopiklon i gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på en ökad risk för fosterskada. Under sista trimestern eller vid förlossning finns risk för negativa farmakologiska effekter på fostret och/eller det nyfödda barnet såsom

muskelhypotoni, påverkan på andningsfunktion och hypotermi. Under graviditet bör därför zopiklon inte ges.

Om zopiklon förskrivs till kvinnor i fertil ålder bör dessa instrueras att kontakta läkare för att diskutera utsättning av läkemedlet inför en planerad graviditet eller vid misstanke om graviditet.

Spädbarn som är födda av mödrar som kontinuerligt tagit bensodiazepiner eller bensodiapazinliknande läkemedel under senare delen av graviditeten kan ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinenssymptom under den postnatale perioden.

Amning

Zopiklon passerar över i bröstmjolk. Zopiklon rekommenderas ej till ammande mödrar trots att koncentrationen i bröstmjolk är låg.

Fertilitet

I flera djurstudier har infertilitet hos handjur påvisats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med zopiklon kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning eller precisionsbetonat arbete. Det finns en risk för att en del av effekten finns kvar dagen efter intag. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol. Vid otillräcklig sömn är risken ännu högre. Patienter rekommenderas därför att inte använda maskiner eller framföra fordon tills behandlingen är avslutad eller tills deras prestationsförmåga har fastställts opåverkad.

4.8 Biverkningar

Ca 10 % av behandlade patienter upplever någon form av biverkning. Den vanligaste biverkningen är en bitter smak, ofta övergående, som uppträder hos ca 4 % av patienterna. Därefter kommer dåsighet som är dosberoende.

Biverkningsfrekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Angioödem och/eller anafylaktoida reaktioner, överkänslighet		

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Agitation, mardrömmar	Sömngång (se avsnitt 4.4), ångest, irritabilitet, aggressivitet, raseriutbrott, psykopassande beteende eventuellt associerat med amnesi, hallucinationer, konfusion, rastlöshet, koncentrationssvårigheter, anterograd amnesi, libidostörning		Känslomässig avtrubning, fysiskt läkemedelsberoende, psykiskt läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4), vanföreställningar
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, dysgeusi (bitter/metallisk smak)	Huvudvärk, yrsel		Kramper	Sänkt vakenhet, ataxi
Ögon					Synrubbningar (dubbelseende)
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående	Kräkning, diarré, dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad			Exantem, klåda, urtikaria, svettningar		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet			Ostadighet
Undersökningar			Mild till måttlig höjning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfataser		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fallolyckor (det finns en risk för fallolyckor och följaktligen frakturer hos äldre)		

Utsättningssymptom har rapporterats vid avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Utsättningssymptomen varierar och inkluderar sömnstörningar, extrem ångest, tremor, muskelsmärta, spänningstillstånd, rastlöshet, svettningar, agitation, konfusion, huvudvärk, palpitationer, takykardi, delirium, mardrömmar, hallucinationer och irritabilitet. I svåra fall har följande symptom inträffat: störd verklighetsuppfattning, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk beröring, takykardi, delirium, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Dåsighet, känslomässig avtrubbning, sänkt vakenhet, förvirring, trötthet, huvudvärk, yrsel, muskelsvaghet, ataxi eller dubbelseende uppträder framförallt vid behandlingens början och upphör vanligen vid upprepad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Stora individuella variationer. 5 mg till en 1 ½-åring gav lindrig intoxikation.

Ca 30 mg till en 6-åring gav måttlig intoxikation. 22,5–50 mg till vuxna samt 40 mg till åldring gav lindrig intoxikation. > 50–< 100 mg till vuxna gav lindrig till måttlig intoxikation. 100 mg till vuxna gav djup medvetslöshet. 187 mg samt alkohol till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Symtom

Överdosis yttrar sig vanligtvis i form av CNS-depression av varierande grad, från dåsighet till koma beroende på mängden av intaget läkemedel. I lindriga fall omfattar symtomen dåsighet, förvirring och letargi; vid allvarligare fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression och koma. En överdosis bör inte vara livshotande såvida inte läkemedlet intagits i kombination med andra CNS-depressiva läkemedel, inklusive alkohol.

Andra riskfaktorer, såsom komorbiditet eller ett försvagat tillstånd hos patienten, kan bidra till symtomens svårighetsgrad och kan i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Behandling

Behandlingen är symtomatisk och innebär övervakning och stödjande av vitala funktioner, såsom hjärtfunktion och andning. Ventrikelsköljning eller aktivt kol är endast verksamt kort efter intag av läkemedlet. Flumazenil kan häva CNS- och andningsdepression och är främst indicerat vid allvarlig förgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Observera att effektdurationen för flumazenil är kortare än för zopiklon.

Hemodialys är inte av värde då zopiklon har en stor distributionsvolym.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinbesläktade medel.
ATC-kod: N05CF01

Den verksamma substansen i Zopiklon Mylan är zopiklon som tillhör gruppen cyklopyrroloner vilka strukturellt skiljer sig från andra hypnotiska medel. De farmakologiska egenskaperna är: hypnotisk, sedativ, anxiolytisk, kramplösande och muskelavslappande. Zopiklon har hög affinitet till bindningsställen inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet, där det inducerar specifika konformationsförändringar och förstärker den normala neurotransmissionen av signalsubstansen GABA i det centrala nervsystemet. Zopiklon har en snabbt insättande effekt (inom ca 30 minuter),

förkortar insomningstiden, förlänger sömndurationen och minskar antalet uppvaknanden under natten. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV) bibehålls vid rekommenderad dosering.

Toleransutveckling vad gäller hypnotisk effekt har ej påvisats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av zopiklon är 80 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5–2 timmar och är ca 30 ng/ml och 60 ng/ml efter en dos om 3,75 mg respektive 7,5 mg. Absorptionen kan fördröjas om zopiklon intas liggande.

Distribution

Zopiklon distribueras snabbt från blodomloppet. Distributionsvolymen är 1,3 l/kg och proteinbindningsgraden är ca 45 % och inte mättnadsbar. Mindre än 1 % av dosen som intas av modern kan förväntas nå ett ammande spädbarn via bröstmjölken.

Metabolism

Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering och individuella skillnader förefaller obetydliga. Zopiklon metaboliseras i hög grad i levern genom dekarboxylering. Metabolismen är ej fullständigt beskriven, ca 15 % omvandlas till inaktivt N-desmetyl-zopiklon och ca 11 % till N-oxid-zopiklon som är mindre aktivt än modersubstansen och utan klinisk betydelse. Halveringstiden är 7,4 timmar respektive 4,5 timmar.

Eliminering

Zopiklons låga njurclearance (i genomsnitt 8,4 ml/minut) i jämförelse med dess plasmaclearance (232 ml/minut) tyder på att zopiklon i huvudsak elimineras genom metabolism.

Halveringstiden är 5 timmar, men ökar till 7 timmar hos äldre personer. Ingen ackumulering av zopiklon i plasma hos äldre patienter efter upprepad dosering under kliniska prövningar har detekterats. Plasmaclearance är reducerad med ca 40 % hos patienter med levercirros på grund av den långsammare metyleringsprocessen och därför bör dosen avpassas för dessa patienter. Hos patienter med njurinsufficiens har ingen ackumulering av zopiklon (som också passerar dialysmembran) eller dess metaboliter detekterats efter förlängd administrering.

Ungefär 80 % av allt zopiklon utsöndras i urinen, i huvudsak i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat). Ungefär 16 % utsöndras i faeces. Ca 5 % av given dos zopiklon utsöndras i oförändrad form i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver vad som redan beaktats i andra avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Majsstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med PVdC/aluminium blister om 10, 30 och 100 filmdragerade tabletter i blister och (100x1) filmdragerade tabletter i endosblister samt 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter i plastburk med plastlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15777

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-01-28

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-01-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-26